

**BEST AVAILABLE COPY**

Translation of Japanese Patent Unexamined

Publication No. 1 - 228919

Patent Application	No. 63 - 231394
Date of Patent Application	14th September, 1988
Priority	
Priority date	15th September, 1987 (GB)
Priority No.	8721700
Priority date	29th January, 1988 (GB)
Priority No.	8801991
Priority date	3th March, 1988 (GB)
Priority No.	8805068
Publication No.	1 - 228919
Publication date	12th September, 1989

CLAIM 1:

A suppository comprising suppository base, calcitonin and taurocholate or pharmacologically acceptable salt thereof.

## ⑫ 公開特許公報(A)

平1-228919

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)9月12日

A 61 K 37/30  
9/02  
31/575  
47/00ADD  
3 2 88615-4C  
M-7417-4C  
7375-4C  
E-7417-4C

審査請求 未請求 請求項の数 15 (全6頁)

⑮ 発明の名称 有機化合物に関する改善

⑯ 特 願 昭63-231394

⑰ 出 願 昭63(1988)9月14日

優先権主張 ⑱ 1987年9月15日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8721700

㉑ 1988年1月29日 ㉒ イギリス(GB) ㉓ 8801991

㉔ 1988年3月3日 ㉕ イギリス(GB) ㉖ 8805068

⑳ 発 明 者 モワズ・アズリア スイス国ツエハー - 4054 パーゼル、ブンデスブラッツ  
6番

㉑ 発 明 者 ミツヒエル・スタイゲル スイス国ツエハー - 3013 ベルン、ラベントルトレッツベ  
2番

㉒ 出 願 人 サンド・アクチエンゲ スイス国ツエハー - 4002 パーゼル、リヒトストラツセ  
ゼルシャフト 35番

㉓ 代 理 人 弁理士 青山 葆 外1名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

有機化合物に関する改善

## 2. 特許請求の範囲

(1) 坐薬基剤、カルシトニンおよびタウロコ  
ール酸またはその医薬的に許容可能な塩を含んで  
いる坐薬。

(2) タウロコール酸がナトリウム塩の形で存  
在する、請求項1記載の坐薬。

(3) タウロコール酸または塩が坐薬総量の1.  
8-4重量%からなる、請求項1または2記載の  
坐薬。

(4) タウロコール酸または塩が坐薬総量の1.  
8-2.1重量%からなる、請求項3記載の坐薬。

(5) カルシトニンがヒト、サケまたはウナギ  
カルシトニンである、請求項1-4の何れか1  
項記載の坐薬。

(6) カルシトニンがサケ カルシトニンであ  
る、請求項5記載の坐薬。

(7) カルシトニンが遊離塩基の形、医薬的に

許容可能な酸付加塩の形または錯体の形である、  
請求項1-6の何れか1項記載の坐薬。

(8) pH 3.8-5.0をもたらし緩衝剤を含  
んでいる、請求項1-7の何れか1項記載の坐薬。

(9) さらに、水溶性希釈剤を含んでいる、請  
求項1-8の何れか1項記載の坐薬。

(10) 水溶性希釈剤がマンニットまたは乳糖で  
ある、請求項9記載の坐薬。

(11) 坐薬の重量に基づいて1-10重量%の  
水溶性希釈剤を含んでいる、請求項9または10  
記載の坐薬。

(12) 50、100、200または300IU  
のサケ カルシトニンを含んでいる、前述の請求  
項の何れか1項記載の坐薬。

(13) 坐薬基剤、カルシトニンおよびタウロコ  
ール酸またはその医薬的に許容可能な塩を含んで  
いる坐薬の製造方法であって、物質を混合し、生  
成混合物を坐薬に変換することを含んでいる方法。

(14) カルシトニンに基づいた乾燥顆粒を造り、  
次にタウロコール酸および坐薬基剤と混合し、次

に坐薬に圧縮成形する、請求項13記載の方法。

(15) カルシトニンを投与するための坐薬の製造におけるタウロコール酸またはその医薬的許容可能な塩の用途。

### 3. 発明の詳細な説明

#### [産業上の利用分野]

本発明は、カルシトニン、および坐薬用エンハンサーとしてのタウロコール酸またはその医薬的に許容可能な塩の用途に関するものである。

#### [従来の技術および発明の課題]

カルシトニンは、種々の充分に証明された医学的有用性をもつ医薬的に活性な長鎖の既知ポリペプチド群を含む。それらは血液中のカルシウム濃度を低下させ、たとえばページェット病、過カルシウム血症および骨粗しょう症の処置に一般に用いられる。それらは天然に見出され、天然源からの抽出によるかまたは合成(遺伝子工学技術を含む)により製造され得る。

カルシトニンという語は、天然に見出されるカルシトニン(抽出されるか合成的に製造されるも

種々の提案が以前にカルシトニン坐薬用にエンハンサーを用いてなされたが、それらは1つとして本発明の以前には市販に至っていない。

たとえば、1970年4月の日付のある英国特許1,354,525は、噴霧薬液組成物、鼻用組成物、舌下グロセット、局所用クリームおよび坐薬組成物を含めて、種々の魚カルシトニン(たとえば、サケ カルシトニン)製剤を記載している。ただ1つの実施例は坐薬で示される。坐薬基剤は乳糖、ポリエチレン グリコール400および4000、ポリソルベート80[ポリオキシエチレン(20)モノオレイン酸ソルビタン]およびグリセリンを含み、乳酸でpH4.5に緩衝される。正確な組成についてそれ以上の詳細は示されていない。

種々の提案が、また界面活性剤のようなエンハンサーを用いて活性剤の直腸の吸収を増大するのに用いられた。しかしながら、一般に利用可能な系はない。

徹底的な動物および臨床試験後、本発明者は、

の両者)および過カルシウム血症活性またはカルシトニン様活性を有する誘導体および類似体を含む。誘導体および類似体は、特に、1つまたはそれ以上のアミノ酸基が1つまたはそれ以上の他のアミノ酸基により置き換えられ、および(または)S-S架橋がアルキレンにより置き換えられ、および(または)開裂されたもの、および(または)1つまたはいくつかのアミノ酸基が省略されたもの、および(または)NまたはC末端が修飾され、および(または)環が開裂されたものである、天然カルシトニン構造を含む。

#### [課題の解決方法]

投与の通常の形は注射である。本発明者は、特定の坐薬組成物がカルシトニン投与の特に好適な形を提供することを見出した。さらに詳述すると、本発明の特定の技術によって、標準の筋肉内用量の投与で得られたものと等しいカルシトニン血しょう濃度が充分耐容性および実施可能性の限度内である投与量での本発明の坐薬組成物投与で達成され得ることを、意外にも見出した。

非常に興味のある生物学的利用能および安定性をもつ充分に耐容性のある坐薬を、以前に知られず、推奨されなかったエンハンサーであるタウロコール酸またはその塩、特にタウロコール酸ナトリウムを組み込むことにより製造し得ることを見出した。

#### [発明の構成]

本発明は、坐薬基剤、カルシトニンおよびタウロコール酸またはその医薬的に許容可能な塩を含んでいる坐薬を提供するものである。

カルシトニンは、好ましくはヒト、サケまたはウナギ(A<sub>su</sub>1-7ウナギ)カルシトニンまたは、カルシトニン誘導体またはそれらの類似体さらに好ましくはウナギまたはサケ カルシトニン、特に好ましくはサケ カルシトニンである。

カルシトニンは遊離塩基の形、医薬的に許容可能な酸付加塩の形、または錯体の形で用いられ得る。酸付加塩は重合酸を含めた有機酸または無機酸で生成され得る。上記の酸付加塩形は、たとえば酢酸および塩酸付加塩を含む。錯体は、例えば

無機物質、たとえばCaおよびZn塩類のような無機塩類または水酸化物の添加および重合有機物質の添加の双方またはいずれか一方で形成されるものを指す。

カルシトニン<sup>®</sup>は、たとえばポリ酢酸塩、ポリ水化物の形または遊離塩基の形で用いられ得る。代表的な活性は、たとえばサケ カルシトニンの場合約4500-約5500IU/ミリグラムである。

坐薬基剤として、カカオ脂を用いられ得る。合成または単合成の坐薬基剤を用いることが好ましい。それらは、水不溶性脂質、たとえばココナツ油またはパーム核油から造られる、たとえば脂肪酸のグリセライド(モノ、ジおよびトリの全部またはいずれか一つ)であり得る。

直鎖のC<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>脂肪酸グリセライド、好適には飽和したものが好ましい。例は西ドイツ、ダイナマイト ノベール(Dynamit Nobel)から入手可能なビテプゾール(Witepsol)(商標)たとえばビテプゾールHシリーズ、フランス、ガデフォス(Ga-

llefosse)から入手可能なスボシール(Supocire)(商標)、たとえばスボシールAMまたはAS2および西ドイツ、ヘンケル(Henkel)GabHから入手可能なノバタ(Novata)(商標)、たとえばノバタBDである。

別法として、ゲルベット(Guerbet)アルコールおよびポリエチレングリコールのような水溶性坐薬基剤が用いられ得る。

好ましくは、坐薬基剤は、たとえば30-36℃の低融点範囲を有している。

タクロコール酸は、好ましくは分析による検定でコール酸性不純物が10%以下、さらに好ましくは7%以下、特に5%以下を含む。好ましくは、タクロコール酸はデオキシコール酸およびその誘導体を全く含まないか、1%以上を含んではならない。タクロコール酸は、好ましくは5%以上のコール酸またはその塩類を含んではならない。

所望により、タクロコール酸は塩類、たとえばカリウム、バリウムまたは特にナトリウム塩として存在し得る。

タクロコール酸は、所望によりいくつかの結晶性特徴を有するかまたは無定形であり得る。

好ましくは、坐薬は、タクロコール酸またはその医薬的に許容可能な塩、たとえばナトリウム塩を1-4重量%、好ましくは1.8-2.1重量%、特に2重量%、たとえば用量当り15-60ミリグラム含む。

本発明の坐薬は、好ましくは3.8-5.0、特に4.4のpHを提供する緩衝剤を含んでいる。好ましい緩衝剤はクエン酸/クエン酸ナトリウム緩衝剤系である。

本発明の坐薬は、さらに水溶性希釈剤のような物質、たとえばマンニトまたは乳糖を含み得る。それらは坐薬の1-10%重量%、たとえば2-5重量%の量で存在し得る。

坐薬は、たとえば物質を混合することおよび生成混合物を坐薬に変換することにより造られ得る。それらは既知のタイプの方法により製造され得る。しかし、溶融した練剤の温度は、カルシトニンの分解を避けるため、低く、好ましくは40℃以下

に保たねばならない。

別法として、たとえば英国特許2030861号に記載された様に、低温圧縮法が用いられ得る。カルシトニンを基にした乾燥顆粒を造り、次いでタクロコール酸および坐薬基剤と混合し、これは、たとえば適当な型およびたとえば10または5℃またはそれ以下の低温度冷却系を備えた製錠機で、坐薬に圧縮される。

坐薬は重量が1-2グラムであることが好ましい、特に好ましい重量は10-15グラム、たとえば1.5グラムである。

本発明の坐薬は非経口的に投与されるカルシトニンに既知の適応に有用である。

投与されるカルシトニンおよびタクロコール酸の正確な用量は、標準としてカルシトニンの既知の非経口形態を用いるウサギ、イヌおよび他の動物の比較臨床的生物学的研究により確認され得る。

特に良好な動物モデルは5日間絶食されたニュージランド ウサギ(体重約2.5-4kg)である

ことを見出した。採血は7時間以上にわたって間欠的に行う。カルシトニン含量は標準法たとえばラジオイムノアッセイ法により測定されるか、またはカルシウム濃度がカルシウムイオン選択性電極法により測定される。

ウサギの研究は、本発明の坐薬が、たとえばエンハンサーとしてのポリソルベート80および他のコール酸誘導体と比較して、予期以上にすぐれた生物学的利用能を有していることを示す。たとえば、2時間のAUC(曲線下の面積)およびタクロコール酸ナトリウムによるC<sub>max</sub>は、グリココール酸ナトリウムがエンハンサーとして用いられる場合のAUCおよびC<sub>max</sub>の少なくとも2倍である。その上、カルシトニン濃度は非常に短時間で、たとえば投与後10分以内で血液中に検出され得る。

臨床研究は投与後1時間まで、または1時間以上ヒトにおける生物学的利用能を示すのに行なわれ得る。タクロコール酸の臨床研究は3日以上行なわれ得る。これらは本発明の坐薬が十分に耐容

未補正である。

用いられるタクロコール酸またはナトリウム塩は分析による7%以下の不純物、たとえば1%以下のデオキシコール酸誘導体および5%以下のコール酸ナトリウムを含む。用いられる結核はフルカ(Fuka)(スイス)または好ましくはカルバイオケム(Calbiochem)、リュセルン(Lucerne)(スイス)である。

坐薬基剤AはビテブゾールH12である。溶融範囲33.5-35.5℃。凝固範囲29-33℃。

坐薬基剤BはビテブゾールH15である。溶融範囲33.5-35.5℃。凝固範囲32.5-34.5℃。

賦形剤の詳細は、フィドラー、レキンコン・デル・ヒルフストツフェ(Lexikon der Hilfstoffe)、第2版、カントル、アウレンドルフ出版(1982年)、または製造元の文献に見出され得る。

ふるい用のワイヤスクリーンはステンレス鋼ふるいである。開口のサイズ(以下AS)はISO2194-1972(RIO)に基づいている。ワイ

性であることを示す。

一般に、本発明の坐薬は対応する非経口的筋肉内用量の生物学的利用能より2-6倍少ない生物学的利用能を有している。本発明の坐薬中のカルシトニン単位当りの生物学的利用能は、一般にカルシトニン総用量が減少すると増加する。

サケ カルシトニンの坐薬はサケ カルシトニンの50、100、200または300IUたとえば200または300IUを含んでいるのが好ましい。

本発明の坐薬は1日に2回または好ましくは1日な1回の投与に適応される。

したがって、本発明はまた

a)カルシトニンを投与するための坐薬の製造におけるタクロコール酸またはその医薬的に許容可能な塩の用途、

b)処置を必要とする対象に、上記の坐薬を投与することを含んでいる、カルシトニンの投与法を提供するものである。

下記の実施例において、全ての温度はセ氏で、

ヤ径(以下WD)はDIN4189に基づいている。

#### 製剤例1

300IU(国際単位)のサケ カルシトニンを含有している坐薬を坐薬当り次の組成物を含有させて製造する。

物質	mg/坐薬
サケ カルシトニン(300IU)	0.0692*
無水クエン酸	0.78
クエン酸トリナトリウム2水化物	0.50
マンニット	48.651
タクロコール酸ナトリウム	30.0
坐薬基剤A	1420.0
	1500 mg

\*物質1mgは4767IUを含む(10%過剰を使用)

#### 製造方法

a)顆粒の製造(3500用量に)

カルシトニン0.2423g、クエン酸2.73g、トリナトリウム塩1.75gを乾燥状態で混合し、

水14.0gに溶解する。ふるいにかけたマンニット170.3gを添加する(AS700ミクロン、WD120ミクロン)。総量をこね、ふるいにかける(AS1600ミクロン、WD450ミクロン)。脱凝集した粉末を25分間、40℃で乾燥し、ふるいにかけて、(AS450ミクロン、WD120ミクロン)粉末167gを得る。

b)エンハンサーの添加および成形(300用量に)

段階a)から得た粉末150gおよび粉末状タウロコール酸ナトリウム90gを混合し、ふるいにかける(AS250;WD100ミクロン)、再度混合する。混合物を38℃で溶融解した坐薬基剤A4260gに添加する。均質化を3分間行う(ポリトン装置、迅速セット4)。総量を坐薬製造機器(ボナバス)の前加温容器に33℃で移す。

c)坐薬を約1.5mlの用量および1.5gの重量で、中性のポリ塩化ビニール ホイル(またはアルミニウム ホイル)で33-33.5℃で型に注ぐ。冷却を20℃で空気流で行なう。2590坐

トニン0.736gを脱塩水60gに溶解する。ふるいにかけたマンニット559gを添加する。総量を混合し、こねて、ふるいにかける(AS1600ミクロン、WD450ミクロン)、生成顆粒を50℃の空気温度で乾燥する。顆粒を再度ふるいにかける(AS450ミクロン、WD120ミクロン)。

エンハンサーの添加(10400用量に)

生成顆粒525gをタウロコール酸472.5gと混合する。練剤をふるいにかける(AS1000ミクロン、WD450ミクロン)。坐薬基剤14.612kgを上記の混合物988gに添加する。総量を混合し、ふるいにかける(AS1600ミクロン、WD450ミクロン)。顆粒をさらに混合し、5分間にわたり6℃-23℃に温度上昇することにより均一の粒子を製造する。総量を次いで先ず目の粗いふるい(AS3000ミクロン、WD1600ミクロン)を通して、ふるいにかける、次いで目の細いふるい(AS1600ミクロン、WD450ミクロン)を通してふるいにかける、圧

薬を得る。ほう解時間6分。融点34.9℃。硬度20℃81N。水中のpH4.2。

#### 製剤例2

坐薬を坐薬当り次の組成物を含有させて製造する。

物質	mg/坐薬
サケ カルシトニン(300I.U.)	0.064 <sup>**</sup>
結晶性クエン酸	0.85
クエン酸トリナトリウム2水化物	0.50
マンニット	48.586
タウロコール酸 <sup>*</sup>	45.0
坐薬基剤B(粉末)	1405.0g
	1500 mg

\*またはナトリウム塩

\*\*物質1mgは4963IUを含む。

一仕込を次のように作成する。

顆粒の製造(11500用量に)

ガラス容器中で、クエン酸9.78g、クエン酸トリナトリウム2水化物5.75g、サケ カルシ

トニン0.736gを脱塩水60gに溶解する。ふるいにかけたマンニット559gを添加する。総量を混合し、こねて、ふるいにかける(AS1600ミクロン、WD450ミクロン)、生成顆粒を50℃の空気温度で乾燥する。顆粒を再度ふるいにかける(AS450ミクロン、WD120ミクロン)。

縮用顆粒を得る。

圧縮

生成顆粒を坐薬用の鑄型(たとえばフェテエP、2000クールテエクス)およびテフロン被覆パンチダイを備えた冷却回転製錠プレスに送り込む。圧縮を5℃で行なって、1.5gの重さのある坐薬を得る。

安定性

少くとも5℃で2年。

生物学的利用能

ウサギのモデルによると、生物学的有効性(AUC)は100IU筋注と同じオーダーである。

100および200IUのサケ カルシトニンおよび適量のヒトまたはASU-1-7ウナギカルシトニンのそれぞれまたはいずれか1つを含有する別の坐薬を造る。

#### 製剤例3

坐薬基剤Aの代わりに坐薬基剤Bを含有している坐薬を、製剤例1記載と同様に製造する。

#### 製剤例4

200IUサケ カルシトニンの坐薬1gを製  
剤例1記載と同じ方法により、カルシトニン(0.  
0416mg、4804IU/mg)、クエン酸0.7  
8mg、クエン酸トリナトリウム2水化物0.5mg、  
マンニット48.678mg、タウロコール酸ナト  
リウム20.0mgおよび坐薬基剤A905mgから  
造る。

ウサギのモデルにおける生物学的利用能の結果  
製剤例4記載の坐薬をウサギに投与したところ、  
得られた結果は

$C_{max} \dots \dots \dots 22.5 \dots \text{mIU/ml}$

$t_{max} \dots \dots \dots 0.125 \text{ 時間}$

$AUC(0-2 \text{ 時間}) 17.76 \text{ mIU} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{時間}$

である。

この試験における生物学的利用能は、たとえば  
エンハンサーとしてグリココール酸ナトリウムま  
たはポオキシエチレンおよびポリソルベート80  
を用いて得た生物学的利用能より有意に大である  
ことを示している。

特許出願人 サンド・アクチエンゲゼルシャフト

代理人 弁理士 青山 稔 ほか1名

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**